

¹Odjel za fizikalnu medicinu, rehabilitaciju i reumatologiju
Klinička bolnica Split ♦ Marmontova 4 ♦ 21000 Split
²Oktal Pharma ♦ Utinjska 40 ♦ 10000 Zagreb

LIJEČENJE OSTEOARTRITISA VISKOSUPLEMENTACIJOM

APPLIANCE OF VISCOSUPPLEMENTATION IN OSTHEOARTHRITIS TREATMENT

Tonko Vlasković¹ ♦ Aleksandra Jungić²

Sažetak

Viskosuplementacija ili intraartikularna primjena hijaluronske kiseline je jedna od metoda liječenja osteoartritisa (OA). Primjena je indicirana u OA I-III stupnja prema Kellgrenu.

Medicinski pripravci hijaluronske kiseline, prisutni na našem tržištu, proizvode se ekstrakcijom iz krijeste pijetla i biofermentacijom iz nepatogenog soja bakterija. Proizvodnja biofermentacijom isključuje prisutnost proteina animalnog porijekla i priona u medicin-

skom pripravku te mogućnost nastanka neželjenih alergijskih reakcija.

Brojna ispitivanja dokazuju da je ova vrsta liječenja sigurna, učinkovita, dobro podnošljiva i može se ponavljati prema potrebi. Dokazano je smanjenje tegoba i do jedne godine nakon zadnje intraartikularne aplikacije hijaluronske kiseline. Progresija OA primjenom viskosuplementacije se značajno usporava i invazivnije mjere liječenja se odgađaju.

Ključne riječi

osteoartritis, viskosuplementacija, hijaluronska kiselina

Summary

Viscosupplementation or intraarticular appliance of hyaluronic acid is one of the methods in the treatment of patients with OA. Application is indicated in OA grade I-III according to Kellgren.

Medical devices of hyaluronic acid, present on Croatian market, are produced by extraction from rooster combs or by biofermentation from nonpathogenic streptococcus strains. Biofermentative production excludes present of animal origin proteins and prions in

medical device, same as possibility of unwanted allergic reactions appearance.

Numerous researches have proved that this kind of treatment is safe, effective, well tolerated and it can be repeated if needed. Alleviation of the symptoms is proved up to one year after the last i.a. injection of hyaluronic acid. Appliance of viscosupplementation significantly slows down progression of OA and more invasive treatment methods are usually prolonged or delayed.

Key words

osteoarthritis, viscosupplementation, hyaluronic acid

Uvod

Osteoarthritis (OA) je multifaktorijalna bolest zglobova nastala kao rezultat mehaničkih i bioloških zbivanja koja destabiliziraju normalnu funkciju hondrocita, pregradnju hrskavice, ekstracelularnog matriksa i subhondralne kosti. Poznavanje patofizioloških događanja u OA objašnjava nam prirodu bolesti te neke nesrazmjere između nastalih promjena u zglobovima, kliničkog (ne)manifestiranja i pojave simptoma bolesti. Evidentno je da u patofiziologiji OA sudjeluje više faktora (1). Osim zglobne hrskavice, proces zahvaća i čahuru zgloba te ligamente i okolne mišiće. Može zahvatiti sve sinovijalne zglobove,

međutim, najčešće zglobove šaka, koljena ili kukova.

Nakon početnih oštećenja zgloba i degenerativnih promjena na zglobnoj hrskavici, bolest vrlo često asimptomatski napreduje, tako da su promjene na zglobnim strukturama nedvojbeno dokazane i artroskopski uočene uznapredovale degenerativne promjene zglobne hrskavice te radiološki verificirano suženje zglobnog prostora uz nastanak osteofita. U toj fazi često u bolesnika ne postoje kliničke manifestacije (2).

Bolest nedvojbeno najčešće započinje na zglobnoj hrskavici, a njezine strukturne i biokemijske promjene

su upravo proporcionalne veličini i jakosti simptoma bolesti, ali nikada nije isključena ni mogućnost da bolest počne zbog promjena i u priležećoj kosti, sinoviji ili drugim oko zglobnim mekim tkivima (3). Posljedica toga i jesu promjene koje se vide na radiološkim prikazima, kada još nema kliničkih simptoma: subhondralna sklerozacija kosti te subhondralne cistične formacije u kosti (prate stupanj oštećenosti i nestajanja zglobne hrskavice). Najčešće, upravo aktivni enzimski i biokemijski produkti ovih događanja na zglobnoj hrskavici i priležećoj kosti, dovode do (prvo akutnog, a potom i kroničnog) upalnog odgovora sinovije. Prepoznavanje tih elemenata i slijed biokemijskih događanja u zglobnim strukturama znači dobru podlogu za sprječavanje istih i dobar terapijski učinak (4).

Degenerativne promjene hrskavice započinju na rubovima i površnom dijelu zglobne površine s tendencijom širenja u dublje zone hrskavice, promjenama subhondralne kosti u smislu sklerozacija i formiranja cističnih tvorbi, te koštanih izdanaka ili osteofita. Degenerativni proces hrskavičnog tkiva u svim je fazama karakteriziran progresivnim smanjenjem koncentracije hijaluronske kiseline u sinovijalnoj tekućini. S obzirom na vrijeme javljanja i etiologiju, OA možemo podijeliti na primarni i sekundarni. Danas je najčešći oblik sekundarni OA i uglavnom započinje degenerativnim promjenama hrskavice nakon 40. godine života (1,4).

Kao i u ostalih reumatskih bolesti, tako su i u OA vodeći simptomi bol i ispad funkcije. Često ostajemo iznenađeni, kada kod evidentno nastalih promjena na zglobovima, bolesnik ipak ne trpi bol. To se javlja zbog toga što zglobna hrskavica nema svoju inervaciju već bolovi nastupe tek kada dođe do potpunog gubitka pokrovnice hrskavice u nekim arealima zgloba ili kod difuznih oštećenja. Tada dolazi do involviranosti koštanih ili okolo-

zglobnih struktura, a kako i pokosnica i okolozglobne meke česti imaju bogatu mrežu osjetilnih vlakana, tek tada se pojavi bolnost u zglobovima. Dakle, ne čudi da se značajno, pa i ireverzibilno oštećenje zglobne hrskavice, može dogoditi prije nego se pojavio klinički prepoznatljiv sinovitis i bol u zglobovima (1,4).

Prema Kellgrenu, OA se dijeli u četiri stadija uzimajući u obzir kliničku sliku i RTG nalaz (stupanj suženja zglobnog prostora, subhondralnu sklerozu, subhondralne ciste i formiranje osteofita).

Primarni ciljevi liječenja su ublažavanje boli, održavanje i poboljšavanje opsega pokreta, te zaustavljanje progresije osteoartritičkog procesa. Plan liječenja OA se, stoga, može podijeliti u četiri faze (5). Početno liječenje provodimo bez klasičnih lijekova, a uključuje edukaciju pacijenta (optimalizacija tjelesne težine, tjelesno vježbanje) i simptomatsku fizikalnu terapiju usmjerenu na jačanje pripadajućeg mišićja, smanjenje boli i povećanje opsega pokreta zahvaćenog zgloba. Farmakoterapija je analgetska (čisti analgetici) i antiflogistička (klasični nesteroidni antireumatski lijekovi, koksibi te intraartikularno infiltrirani kortikosteroidi). Kod odgođenog početka ili nezadovoljavajućeg učinka analgetske i antiflogističke terapije, ili dugotrajno prisutne boli i ograničenog opsega pokreta zgloba apliciraju se tzv. viskosuplementi, molekule visoke molekularne težine, koje imaju zadaću umanjiti posljedice postojećeg oštećenja zglobne hrskavice, oblažući zglobne ploštine, dovodeći do bolje kongruencije oštećenih zglobnih tijela, podmazujući ih i omogućavajući bezbolne pokrete u oštećenom zglobovima. Invazivne metode uključuju različite agresivne kirurške zahvate: artroskopske zahvate ili ugradnju endoproteze oštećenog zgloba, a primjenjuju se u bolesnika kod kojih niti jedan drugi način liječenja nije dao rezultate.

Viskosuplementacija u liječenju osteoartritisa

Sinovijalna membrana svakog sinovijalnog zgloba izlučuje sinovijalnu tekućinu čija je funkcija zaštita i podmazivanje zgloba, kao i omogućavanje prehrane hrskavice zgloba. Hijaluronska kiselina je sastavni dio hrskavice i sinovijalne tekućine te vezivnog tkiva ljudskog organizma. Prema kemijskom sastavu, hijaluronska kiselina je polisaharid velike molekularne težine sastavljen od dugog lanca ponavljajućih jedinica disaharida (N-acetyl glucosamina+natrij glukuronata). Dugolančana molekularna struktura ima pozitivni učinak na viskoelastična svojstva i visoki kapacitet vezanja vode na molekulu.

U svim biartikularnim sinovijalnim zglobovima, hijaluronska kiselina se fiziološki kontinuirano proizvodi u B-tipu stanica sinovijalne membrane i hondrocitima. U sinovijalnoj tekućini, hijaluronska kiselina kao dugolančana molekularna struktura tvori kontinuiranu mrežu koja daje sinovijalnoj tekućini viskozna svojstva i podmazuje zglobne površine pri pokretu te amortizira pokret.

Oblažući nociceptore u sinovijalnoj membrani, smanjuje bolnu reakciju zgloba. U hrskavici hijaluronska kiselina ublažava sile tlaka nastale opterećenjem, tjelesnom težinom i pokretom zgloba (2).

Tijekom života proizvodnja hijaluronske kiseline u sinovijalnim zglobovima se smanjuje i većina pedesetogodišnjaka ima 50% manje hijaluronske kiseline u koljenim zglobovima nego što su imali u mladosti. Osim toga, svojstva hijaluronske kiseline se starenjem mijenjaju u smislu smanjenja veličine molekule i njezinih viskoelastičnih svojstva. Zbog toga i sinovijalna tekućina osteoartritično promijenjenih zglobova gubi svoju elastičnost i viskoznost.

Kako bi ublažili nastale tegobe i spriječili daljnje pogoršanje nastalih promjena, viskosuplementacija ili intraartikularna primjena hijaluronske kiseline je jedna od metoda liječenja pacijenata s OA. Primjena je indicirana u OA I - III stupnja prema Kellgrenu (5).

Medicinski pripravci hijaluronske kiseline, prisutni na našem tržištu, proizvode se ekstrakcijom iz klijestice pijetla i biofermentacijom iz nepatogenog soja bakterija. Proizvodnja biofermentacijom isključuje prisutnost proteina animalnog porijekla i priona u medicinskom pripravku, te mogućnost nastanka neželjenih alergijskih reakcija (6).

Intraartikularno primijenjena hijaluronska kiselina ima različita fizička i farmakološka svojstva. Fizička svojstva su odraz viskoelastičnih svojstva hijaluronske kiseline, znanstveno su dokazana brojnim kliničkim istraživanjima i uključuju (6,7): Poboljšanje učinka klizanja/podmazivanja između dvije "glave" zgloba; amortizaciju, odnosno apsorpciju sila pri opterećenju zgloba (sile tlaka); zadržavanje sinovijalne tekućine u zglobnom prostoru (dugolančana molekularna struktura hijaluronske kiseline ima visoki kapacitet vezivanja vode na molekulu); poboljšanje reoloških ili viskoelastičnih svojstva sinovijalne tekućine. Farmakološke osobine su utvrđene dugogodišnjom primjenom hijaluronske kiseline i trenutno su u fazi brojnih kliničkih istraživanja (7): smanjenje stanične aktivnosti upalnih stanica zglobne čahure; poticanje endogene sinteze hijaluronske kiseline u sinovijalnim stanicama; inhibicija otpuštanja hondrodegenerativnih enzima (metaloproteinaze); oblaganje nociceptore u tkivima zgloba i smanjenje bolnosti zgloba; poboljšanje transporta vode i minerala iz sinovijalne membrane u površni sloj hrskavice i obrnuto; poboljšanje staničnog metabolizma hondrocita i stvaranje međustaničnog matriksa hrskavice.

Molekularna težina medicinskih pripravaka hijaluronske kiseline, o kojoj ovise i viskoelastična svojstva samog pripravka, kreće se od 0,5 do 2,0 milijuna Daltona uz sadržaj natrij hijaluronata 16-60 mg po injekciji. S obzirom na molekularnu težinu, viskosuplementi se dijele na niskomolekularne i visikomolekularne proizvode. Niskomolekularni proizvodi imaju molekularnu težinu 0,5-0,7 milijuna Daltona, dok su visikomolekularni proizvodi molekularne težine više od 0,7 milijuna Daltona.

Wobig M. i suradnici (8) ispitali su učinkovitost intraartikularno primijenjene hijaluronske kiseline niske i visoke molekularne težine u OA koljena. U istraživanju je hijaluronska kiselina visoke molekularne težine aplicirana u koljena 38 pacijenata i preparat hijaluronske kiseline niske molekularne težine u koljena 35 pacijenata. Svi pacijenti su primili 3 intraartikularne injekcije hijaluronske kiseline u periodu od 3 tjedna. Nakon 12 tjedana od zadnje aplikacije mjereno je smanjenje intenziteta boli na vizualnoj analognoj skali (VAS) u obje skupine pacijenata (klinički značajno smanjenje boli je >20 mm). Utvrđeno je da visikomolekularna hijaluronska kiselina postiže prosječno poboljšanje na VAS od 38 mm, u usporedbi sa samo 25 mm u pacijenata kod kojih je aplicirana hijaluronska kiselina niske molekularne težine.

Klinička istraživanja dokazuju da hijaluronska kiselina visoke molekularne težine povećava učinkovitost i dužinu perioda bez manifestacije simptoma OA. Ipak, hijaluronska kiselina proizvedena cross - linked reakcijom i molekularnom težinom od oko 6 milijuna Daltona zbog velike molekularne težine može izazvati neželjene reakcije u zglobovima u smislu otekline i bolova te se zbog veće viskoznosti teže aplicira.

Intraartikularne injekcije se daju po svim pravilima asepsa u dozi od 3 do 5 injekcija u jednodjeličnim razmacima, ovisno o molekularnoj težini samog proizvoda, težini kliničkih simptoma, odnosno, željenom učinku liječenja. Zbog često postavljanog pitanja, primijeniti li 3 ili 5 injekcija, provedeno je nekoliko komparativnih istraživanja kako bi se procijenio stupanj učinkovitosti i terapijski uspjeh oba načina liječenja.

PMS istraživanje učinkovitosti i podnošenja preparata pod zaštićenim imenom Synocrom, provedeno u Austriji, pokazalo je sljedeće (9): provedeno je na 313 pacijenata s OA koljena I - III stupnja prema Kellgrenu. 287 pacijenata je primilo 5 intraartikularnih injekcija hijaluronske kiseline, 17 pacijenata 3 injekcije i 9 pacijenata 4 injekcije. Učinkovitost terapije ocijenjivana je prema VAS boli na početku i na kraju terapije. Istraživanjem je utvrđeno značajno smanjenje boli u 72% pacijenata kod kojih je aplicirano 5 injekcija, u odnosu na 53% pacijenta s aplicirane 3 injekcije. Ocijenjeno je i zadovoljstvo liječnika rezultatima liječenja koje je u 87% slučajeva ocijenjeno kao dobro i vrlo dobro. Zadovoljstvo i podnošljivost liječenja u pacijenata ocijenjena je u 95% slučajeva kao dobra i vrlo dobra.

Prema stupnju pozitivnog odgovora i terapijskog uspjeha, način liječenja s 5 injekcija smatra se razumnim i opravdanim, osobito u OA III stupnja. Liječenje s 3 injekcije opravdano je u blaže izraženoj kliničkoj slici i kliničkom nalazu OA te primjena preparata hijaluronske kiseline visoke molekularne težine (povećana učinkovitost i dužina perioda bez manifestacije simptoma).

Provedeno je i kliničko istraživanje intraartikularne primjene hijaluronske kiseline u pacijenata kojima je indicirana TEP koljena zbog OA (10). U istraživanje je bilo uključeno 248 pacijenata s OA koljena. Svi su primili 5 intraartikularnih injekcija hijaluronske kiseline u jednodjeličnim razmacima. Nakon 6 mjeseci od posljednje injekcije, u 80% pacijenata zahvat je odgođen zbog poboljšanja kliničke slike.

Učinkovitost liječenja hijaluronskom kiselinom je rezultat kombinacije biomehaničkih i farmakoloških svojstava hijaluronske kiseline, odnosno sposobnosti zaštite hrskavice i normalizacije zglobnog metabolizma, kao i mogućnosti prilagodbe fiziološkim karakteristikama. Istraživanja potvrđuju poboljšanje kliničkih simptoma i do godinu dana nakon liječenja uz dobro podnošenje terapije i mogućnosti ponavljanja aplikacija prema potrebi.

Kliničkim istraživanjem i meta-analizom N. Bellamyja i suradnika uspoređena je učinkovitost liječenja viskosuplementacijom s učinkovitošću liječenja i.a. kortikosteroidnim injekcijama, peroralnim nesteroidnim antireumaticima i placebo (11). Istraživanje je provedeno u 63 pacijenta od kojih je u 37 pacijenata provedena usporedba hijaluronske kiseline i placeba, 9 pacijenata usporedba hijaluronske kiseline i i.a. kortikosteroida, te 5 pacijenata usporedba hijaluronske kiseline i klasičnih nesteroidnih protuupalnih lijekova (NSAID). Nakon 5 i 13 tjedana od posljednje injekcije ocijenjena je učinkovitost s obzirom na poboljšanje funkcije i smanjenje boli. Istraživanje je potvrdilo da je intraartikularna primjena hijaluronske kiseline u odnosu na placebo učinkovita u 11-54% u odnosu na smanjenje boli, te 9-15% pacijenata ima poboljšanu funkciju osteoartritičnog zgloba. Učinkovitost u odnosu na NSAID je podjednaka s naglaskom da lokalna primjena hijaluronske kiseline nema sistemskih nuspojava kao NSAID. Učinkovitost hijaluronske kiseline u odnosu na i.a. kortikosteroide ocijenjena je boljom s obzirom na dužinu perioda bez izraženih simptoma (čak do godinu dana i više), te izostanak lokalnih

promjena hrskavice zgloba i zglobnih struktura kod duže primjene i.a. kortikosteroida u terapiji OA.

Druge studije, kao one Altmana i suradnika (12) ili Petrella i suradnika (13) pokazale su slična rezultate učinkovitosti intraartikularno aplicirane hijaluronske kiseline, kao i dobro podnošenje iste, nakon pravilne primjene lijeka.

Kao i svako liječenje, tako i primjena hijaluronske kiseline traži određene mjere opreza, a postoje i neke kontraindikacije za primjenu viskosuplementacije. Mjere opreza se primarno odnose na poštivanje svih pravila aplikacije intraartikularnih injekcija, kako se ne bi bolesniku ovim putem unijela bilo kakva infekcija u zglob. Svaka alergijska reakcija na bilo koji sastojak spomenute terapije predstavlja apsolutnu kontraindikaciju za primjenu lijeka. Kontraindikacije za primjenu ovog načina liječenja su OA IV stupnja prema Kellgrenu, hondrokalcinoza, avaskularna nekroza, gonartroza bakterijskog porijekla i preosjetljivost na neki od sastojaka proizvoda.

Istovremena intraartikularna primjena kombinacije hijaluronske kiseline i kortikosteroida ili anestetika nije ispitana i ne preporuča se.

Zaključak

Viskosuplementacija intraartikularnom aplikacijom hijaluronske kiseline sve više postaje sastavni dio medikamentne terapije OA. Brojna ispitivanja i kontrolirane kliničke studije dokazuju da je ova vrsta liječenja sigurna, učinkovita, dobro podnošljiva te se može po-

navljati prema potrebi. Dokazano je ublažavanje simptoma i do jedne godine nakon zadnje intraartikularne aplikacije. Progresija OA primjenom viskosuplementacije se značajno usporava i invazivnije mjere liječenja se time odgađaju.

Literatura

1. Vlak T. Patofiziologija osteoartritisa. *Reumatizam* 2005;52(2):30-35.
2. Benito MJ, Veale DJ, Fitzgerald O, van de Berg WB, Bresnihan B. Synovial tissue inflammation in early and late osteoarthritis. *Ann Rheum Dis* 2005;64:1263-1267.
3. Buckwalter JA. Osteoarthritis and articular cartilage use, disuse and abuse: experimental studies. *J Rheumatol* 1995;22(Suppl. 43):13-15.
4. Eyre DR, Wu JJ, Woods PE, Weis MA. The cartilage collagens and joint degeneration. *Br J Rheumatol* 1991;30(Suppl. 1):10-15.
5. Ratner B, Gramas DA, Lane NE. Osteoarthritis. In: Weisman Mh, Weinblatt ME, Louie JS, eds. *Treatment of the rheumatic diseases*. 2nd ed. Philadelphia: WB Saunders. 2001:461-486.
6. AWB Synocrom: Data on file.
7. Creamer P, Sharif M, George E. et al. intra-articular hyaluronic acid in osteoarthritis of the knee : an investigation into mechanisms of action. *Osteoarthritis Cartilage* 1994;2:133-140.
8. Wobig M, Bach G, Beks P. et al. The Role of Elastoviscosity in the Efficacy of viscosupplementation for Osteoarthritis of the Knee: A Comparison of Hyal G-F 20 and lower - molecular - weight hyaluronan. *Clin Ther* 1999;21(9):1549-1562.
9. *PMS istraživanje Synocrom*. Austrija. 2003.
10. Barrett JP, Siviero P. *Clinical Drug Investigation* 2002;22:87-97.
11. Bellamy N, Campbell J, Robins V, Gee T, Bourne R, Wells G. Viscosupplementation for the treatment of osteoarthritis of the knee. *The Cochrane Database of Systematic Reviews* 2005. Issue 2.
12. Altman RD, Moskowitz R. Intraarticular sodium hyaluronat (Hyalgan) in the treatment of patinet with osteoarthritis oh the knee: A randomised clinical trial. *J Rheumatol* 1998;26(5):1216.
13. Petrella RJ, Di Silvestro MD, Hildebrand C. Effects of hyaluronate sodium on pain and physical functioning in osteoarthritis of the knee. *Arch Intern Med* 2002;162(11):292-298.